

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор - проректор
по научной работе
ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
д.м.н., профессор
член-корреспондент РАН

А.А. Костин



« 16 » марта 2021 г.

ОТЗЫВ

ведущей организации - ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» о значимости диссертационной работы Мосикян Айны Альбертовны на тему «Оценка клинической значимости формирования анти-инсулиновых антител при лечении препаратами инсулина», представленной к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология.

Актуальность темы диссертационного исследования

Биотехнологические лекарственные препараты способны вызывать иммунный ответ при их применении, в связи с чем при их разработке требуется тщательно изучать их свойства, способные привести к развитию иммуногенности. Образование антител к препаратуре может как не приводить ни к каким последствиям, так и вести к тяжелым клиническим состояниям, которые включают в себя генерализованные аллергические реакции, снижение эффективности или повышение токсичности препарата (за счет изменения его экспозиции), перекрестная реактивность с эндогенным сходим белком. Препараты инсулина также являются биотехнологическими лекарственными препаратами, и к их разработке применяются общие требования, которые включают и проведение клинических исследований

иммуногенности. Тем не менее, в настоящее время отношение к проблеме иммуногенности инсулинов не однозначно: существующие данные о клинической значимости образования анти-инсулиновых антител противоречивы, а единые критерии значимости иммунного ответа отсутствуют, что приводит к различному толкованию данного параметра при проведении клинических исследований.

Научная новизна исследования

В работе впервые предложены: референсные интервалы для концентрации антител к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 1 типа и критерии клинически значимого иммунного ответа, основанные на клинических проявлениях неэффективности инсулинотерапии. В работе впервые показано, что у пациентов с сахарным диабетом 1 типа, получающих различные инсулины, параметры развития иммунного ответа не отличаются вне зависимости от схемы инсулинотерапии, которую получает пациент, что частота развития клинически значимого иммунного ответа по предложенным критериям у пациентов с сахарным диабетом 1 типа при лечении препаратами инсулинов глаургин и аспарт не превышает 5 %, что развитие лабораторного иммунного ответа (нарастание концентрации антител к инсулину или формирование нейтрализующих антител) не влияет на эффективность инсулинотерапии, и что параметры иммуногенности биоподобных лекарственных препаратов GP40061 (инсулин глаургин) и GP40071 (инсулин аспарт) не отличаются от таковых у соответствующих референтных препаратов. В работе получены дополнительные данные о нецелесообразности проведения сравнительных клинических исследований иммуногенности в рамках программы клинической разработки биоподобных лекарственных препаратов инсулина.

Научно-практическая значимость исследования

Полученные в работе данные говорят в пользу ограниченной чувствительности клинических исследований для определения иммуногенности и ее клинических последствий при разработке препаратов инсулина. Автор акцентирует внимание на большей чувствительности доклинических тестов, а также на ограниченной клинической значимости определения концентрации анти-инсулиновых антител. Теоретическое значение выполненной работы состоит в том, что ее результаты снижают неопределенность в вопросе клинической значимости иммунного ответа на инсулинотерапию и показывают чрезмерность регуляторных требований в отношении изучения этих параметров для биоподобных препаратов инсулина. Практическое значение исследования состоит в том, что на основе данных о низкой клинической значимости развития иммунного ответа на инсулинотерапию могут быть скорректированы регуляторные подходы к разработке биоподобных препаратов инсулинов, а клинические решения о выборе препарата инсулина могут приниматься без учета параметров иммуногенности.

Общая оценка использованных методов, содержания и оформления диссертации

Работа основана на анализе данных, полученных в двух проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследованиях, в которые были включены пациенты с сахарным диабетом 1 типа. Использованы адекватные клинические и лабораторные методы сбора данных и соответствующие полученным данным методы статистической обработки данных. Исследования проводились в соответствии с принципами надлежащей клинической практики. Вопросы клинической значимости развития иммунного ответа на инсулинотерапию, а также – целесообразности проведения сравнительных клинических исследований иммуногенности рассмотрены в работе комплексно: охарактеризована

частота развития иммуногенности, показано отсутствие корреляций между параметрами иммуногенности и эффективностью инсулинотерапии, обоснована низкая чувствительность клинических испытаний для выявления различий между инсулинами в отношении параметров иммуногенности, проведен детальный анализ опубликованных данных по вопросу.

Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных источников, описания материалов и методов исследований, результатов исследований и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы. Литературный указатель содержит ссылки на 176 научных публикаций и нормативно-правовых документов (13 отечественных и 163 зарубежных). Работа проиллюстрирована 17 таблицами и 6 рисунками.

Во введении описана и обоснована актуальность темы, приведены данные по основным направлениям разработки темы. Цель и задачи исследования сформулированы однозначно, задачи соответствуют цели. Приведены основные положения, выносимые на защиту, научная новизна и практическая значимость работы. Представлены сведения об аprobации результатов и об их публикации. Соблюдены основные требования, предъявляемые к этому разделу диссертационной работы.

В обзоре литературы описаны проблемы разработки биотехнологических лекарственных препаратов, причины низучения их иммуногенности в ходе разработки препаратов, а также свойства препаратов, которые могут быть ассоциированы с развитием иммунного ответа. Приведены возможные клинические последствия развития иммунного ответа, изученные параметры иммуногенности референтных и биоподобных лекарственных препаратов инсулина, подходы к определению клинической значимости иммунного ответа при инсулинотерапии, а также актуальный статус обсуждения вопроса необходимости проведения

сравнительных клинических исследований иммуногенности при разработке биоподобных препаратов инсулинов.

Глава «Материалы и методы» содержит описание популяции пациентов, чьи данные были проанализированы, методов сбора и обработки данных, описание процесса определения концентрации антител к инсулину, определения наличия в образцах нейтрализующих инсулин антител, и описание методов и расчета гипотетически необходимого размера выборки для выявления различий иммуногенности между препаратами инсулина с различными международными непатентованными наименованиями.

Глава 3 содержит результаты оценки концентрации анти-инсулиновых антител и наличия нейтрализующих антител к инсулину у пациентов с сахарным диабетом 1 типа на фоне применения базис-болясной инсулиновой терапии, назначенной им в рутинной клинической практике. Выявлено отсутствие различий в концентрации анти-инсулиновых антител у пациентов, получающих различные базальные и болясные инсулины, а также отсутствие различий в доле пациентов с нейтрализующими инсулин антителами среди тех, кто получает различные варианты аналогов человеческого инсулина. В данной главе приведены результаты расчета интервала, который включает значения концентрации антител к инсулину у 95 % пациентов с сахарным диабетом 1 типа, а также показано, что размер выборки, которая должна быть запланирована в сравнительном клиническом исследовании для выявления различий между инсулинами по параметрам их иммуногенности, составляет сотни и тысячи пациентов, и превышает общее количество пациентов в программе клинической разработки оригинального продукта.

Глава 4 определяет возможные критерии развития клинически значимого иммунного ответа при лечении препаратами инсулина: отсутствие снижения гликированного гемоглобина, необходимость в повышении дозы инсулина для поддержания удовлетворительного

гликемического контроля, а также повышение концентрации антител к инсулину или появление нейтрализующих антител. В данной главе также показано, что доля пациентов с возможным клинически значимым иммунным ответом (до исключения других причин неэффективности терапии или повышения дозы инсулина) не превышает 5 % в популяции исследования.

В главе 5 показано отсутствие корреляции между повышением концентрации анти-инсулиновых антител и образованием нейтрализующих антител и изменением глицированного гемоглобина и дозы инсулина. Это отражает ограниченную значимость лабораторных параметров иммуногенности для предсказания эффективности инсулинотерапии.

В главе 6 приведены результаты рандомизированных проспективных сравнительных контролируемых исследований иммуногенности биосимиляров инсулинов гларгин и аспарт в сравнении с референтными препаратами и показано отсутствие различий биоподобных препаратов и соответствующих им оригинальных продуктов.

Глава 7 включает в себя обсуждение полученных результатов и их оценку в контексте существующей опубликованной информации. Показано, что большинство публикаций подтверждают отсутствие корреляций между развитием иммунного ответа и эффективностью инсулинотерапии. Приведено обоснование низкой чувствительности клинических исследований для оценки иммуногенности инсулинов. Результаты диссертационного исследования обсуждаются в полном объеме.

Диссертация завершается 6 выводами и 4 научно-практическими рекомендациями, основанными на полученных данных и результатах их анализа.

Соответствие автореферата основным положениям диссертации

Автореферат диссертации оформлен согласно нормативным требованиям. Представленные в нем материалы соответствуют и полностью раскрывают содержание диссертационной работы.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний по диссертационной работе нет.

Заключение

Диссертация Мосикян Анны Альбертовны на тему: «Оценка клинической значимости формирования анти-инсулиновых антител при лечении препаратами инсулина» выполненная под руководством д.м.н. профессора, чл.-корр. РАН Хохлова Александра Леонидовича, представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, является самостоятельной законченной научно-квалификационной работой и содержит новое решение актуальной научной задачи, связанной с разработкой критериев клинической значимости формирования анти-инсулиновых антител при лечении препаратами инсулина и оценкой практической значимости проведения сравнительных клинических исследований иммуногенности инсулинов, что имеет существенное значение для фармакологии.

Диссертационная работа полностью соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 30.07.2014 №723, от 21.04.2016 №335, от 02.08.2016 №748, от 29.05.2017 N 650, от 28.08.2017 N 1024), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Мосикян А.А. достоин присуждения искомой степени по специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Настоящий отзыв подготовлен заведующим кафедрой/профессором кафедры общей и клинической фармакологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», доктором медицинских наук, профессором Зыряновым Сергеем Кенсариновичем, обсужден и утвержден на заседании кафедры Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 03.00-21-07/4.1 от «15» 02. 2021 года.

Заведующий кафедрой общей и
клинической фармакологии Медицинского
института ФГАОУ ВО «Российский
университет дружбы народов»
доктор медицинских наук
(14.03.06 - Фармакология, клиническая фармакология),
профессор

С.К. Зырянов

Директор Медицинского института
ФГАОУ ВО «Российский университет
дружбы народов», доктор медицинских наук



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д.6.
Тел. (495) 787-38-03, (495) 434-42-12, (495) 434-66-82
e-mail: rector@rudn.ru; rudn@rudn.ru

Отзыв ведущей организации о значимости диссертационной работы
Мосикян Анны Альбертовны на тему «Оценка клинической значимости
формирования анти-инсулиновых антител при лечении препаратами
инсулина», представленной к защите на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология,
клиническая фармакология.

Список основных публикаций работников ведущей организации по теме

диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет

1. Дьяков И.Н., Зырянов С.К. Фармакоэкономическое сравнение инсулинов глаургин и детемир при сахарном диабете 2 типа. Качественная клиническая практика. 2020. № 3. С. 4-14.
2. Зырянов С.К., Дьяков И.Н. Экономические перспективы эффективного контроля сахарного диабета 2 типа фиксированной комбинацией аналога базального инсулина и агониста рецепторов к глюкагоноподобному пептиду. Качественная клиническая практика. 2019. № 2. С. 4-14.
3. Гопиенко И.А., Ушkalova Е.А., Зырянов С.К. Воспроизведенные лекарственные препараты в онкологии. Качественная клиническая практика. 2019. № 4. С. 15-22.
4. Зырянов С.К., Бутранова О.И., Раменская Г.В., Гильдеева Г.Н., Шохин И.Е. Оценка эквивалентности *in vitro* воспроизведенных препаратов бетагистина как инструмента, потенциально определяющего эффективность фармакотерапии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2018. Т. 118. № 11. С. 43-48.
5. Зырянов С.К., Бутранова О.И. Генно-инженерно-биологические препараты в терапии бронхиальной астмы: современные достижения. Пульмонология. 2018. Т. 28. № 5. С. 584-601.